

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice GENINET

Né à Paris, le 13 décembre 1904
Ancien Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SUBSTANCES CHOLÉRÉTIQUES
DE LA
SÉRIE GRASSE

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice GENINET

Né à Paris, le 13 décembre 1904

Ancien Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES SUBSTANCES CHOLÉRÉTIQUES

DE LA

SÉRIE GRASSE

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD. . . . Pharmacologie
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX. . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale
CHIRAY. . . Clinique médicale.
DEBRÉ. . . Clinique médicale.
DUVOIR. . . Clinique médicale.
FISSINGER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique mé-
dicale.
BASSET. . . Clinique chirurgicale
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale

MM

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU. . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT.	Stomatologie,
LEDOUX-LEBARD.	Education physique.
WEIL-HALLÉ.	Radiologie clinique
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES PROFESSEURS

Stage :

1926-1927. PROFESSEUR GOSSET
PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

Externat :

1927-1928. PROFESSEUR DELBET
PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF
1928-1929. PROFESSEUR VAQUEZ
PROFESSEUR AGRÉGÉ DONZELOT
DOCTEUR MUQUIN
1929-1930. PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL
1930-1931. DOCTEUR SÉNÈQUE
DOCTEUR SOUPAULT
1931. DOCTEUR LE MÉE

Je tiens à remercier particulièrement

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHABROL

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

*Mon excellent maître qui m'a fourni le
sujet de cette thèse et à qui je dois la plus
vive reconnaissance pour la bienveillance
qu'il m'a toujours témoignée.*

MONSIEUR CHARONNAT

Agrégé à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien des Hôpitaux

*Dont les conseils m'ont été particulière-
ment utiles dans l'élaboration de cette thèse.*

Enfin, MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui m'a fait le très grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552003_0015

Contribution à l'étude
DES
Substances Cholérétiques
de la série grasse

INTRODUCTION

Les recherches que nous rapportons dans ce mémoire, sur l'action cholérétique des substances de la série grasse, sont en grande part le résultat des travaux de notre Maître, le Professeur agrégé Et. Chabrol, de M. Charonnat et de leurs collaborateurs.

Et faisant jouer tour à tour différents facteurs : les fonctions carboxyle, phénol, aldéhyde, acide, alcool, ces expériences ont permis de mettre en lumière un certain nombre de corps dont l'influence sur la sécrétion biliaire est indéniable.

Parmi elles, figurent : les oléates, le monochlor-acétate de sodium, le chloral, le chloralose, l'hélénine.

Il existe vraisemblablement bien d'autres substances cholérétiques dans la série grasse. Si leur liste paraît restreinte, c'est en raison des difficultés

techniques que l'on éprouve à les révéler. Sur le terrain clinique l'action choléogogue et l'action cholérétique ne sont pas toujours aisément différenciées, et d'autre part, sur le terrain expérimental, les observateurs ne se sont pas toujours placés dans des conditions de comparaison rigoureuses.

* * *

Avant de pousser plus avant cette étude il importe donc de définir ce qu'il faut entendre par *substance cholérétique* et quels sont les corps faisant partie en chimie de *la série grasse*.

Ce furent Brugsch et Horsters qui les premiers établirent une distinction fondamentale entre les cholagogues et les cholérétiques.

Les cholagogues sont les substances qui évacuent exclusivement le contenu des voies biliaires extra-hépatiques tandis que les cholérétiques augmentent la sécrétion de la bile rejetée par le foie.

Il est certain qu'une substance peut être en même temps cholagogue et cholérétique. Inversement, un cholagogue peut être anticholérétique. C'est le cas du sulfate de magnésie qui à très fortes doses, donne un flux abondant de bile B. vésiculaire tout en ralentissant considérablement la sécrétion du foie.

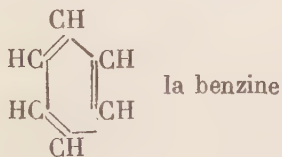
En chimie, on peut distinguer deux grandes séries de substances organiques : la série aromatique et la série grasse.

La série grasse renferme tous les corps dont les

atomes de carbone sont liés entre eux suivant une chaîne ouverte de formule générale — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CH^2 .

La série aromatique comprend tous les corps dont les atomes de carbone figurent sur une chaîne fermée :

Par exemple :



CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'étude des cholérétiques est de date récente. Les techniques expérimentales varient suivant les auteurs ; ainsi s'expliquent les contradictions nombreuses que l'on retrouve à leur propos.

C'est Rohrig en 1873, qui fut l'un des premiers à étudier expérimentalement l'effet des cholagogues sur le chien porteur d'une fistule biliaire permanente. Il s'est surtout attaché à l'étude des injections de bile mais n'a pas expérimenté le corps de la série grasse.

En 1886, Rutherford reprend ces expériences et injecte de nombreuses substances dans le duodénum de chiens curarisés et porteurs d'une fistule temporaire du cholédoque après l'exclusion de la vésicule. Dans tous ces travaux nous ne trouvons mention d'aucun produit de la série grasse.

Prévost et Binet en 1888 consacrent un important mémoire à l'action cholagogue d'un grand nombre de substances. Ces auteurs sectionnent le cholédoque entre deux ligatures et pratiquent une fistule vésiculaire permanente. Ils ont pu ainsi étudier

entre autres l'action *des éthers, des alcools, de la glycérine*, et leur dénie tout pouvoir cholagogue.

Dans le domaine clinique et surtout empirique, *l'huile d'olive* a prêté à de nombreuses discussions.

M. Chiray dans un article récent de la *Presse Médicale* écrit à ce propos :

« L'ingestion d'huile d'olive dans le traitement de la lithiase biliaire date de longtemps. Pour les uns, le mérite en revient à un médecin de la Nouvelle-Orléans, Touartre, qui proposa en 1887 le traitement de la colique hépatique par l'huile d'olive à haute dose et fut suivi de près dans cette voie en France par Chauffard et Dupré, puis par Germain, Sée, Villemin, Pillion. Pour les autres, le véritable initiateur de la méthode serait un médecin américain, Kennedy, qui se serait inspiré des Indiens. »

En tous cas, dès ces premières communications commencèrent des recherches expérimentales destinées à montrer qu'une partie de l'huile absorbée se trouve éliminée par les voies biliaires et peut ainsi lubrifier leurs parois.

Chauffard et Dupré avaient cependant observé que l'huile ne pénètre pas dans l'ampoule de Vater et ne remonte pas les voies biliaires à contre courant.

En 1889, un médecin berlinois, Rosenberg, constata chez des chiens porteurs de fistule biliaire que, comme l'avait observé Kennedy, l'absorption digestive d'huile détermine une augmentation de la sécrétion biliaire et un relèvement du contenu graisseux de la bile.

Virchow en 1891 se rangeait au même avis et affirmait de plus, que dans ces conditions, on trouve de fines gouttelettes graisseuses dans l'épithélium des petits conduits biliaires intra-hépatiques. Il concluait qu'une partie des graisses alimentaires est amenée directement de l'intestin au foie par la veine porte et que là, celles-ci sont, soit fixées par les cellules hépatiques, soit de nouveau éliminées avec la bile dans l'intestin.

Singer et Glaesner en 1909, ont également démontré chez les animaux à fistule biliaire, qu'après suralimentation graisseuse, l'enrichissement passer de la bile en graisse va jusqu'à 5 %. Okada émet une opinion analogue.

Les recherches physiologiques modernes montrent sans conteste le pouvoir cholagogue de l'huile d'olive. Quelle agisse en provoquant des contractions vésiculaires ou un simple relâchement de la vésicule, il n'est pas douteux que l'huile d'olive facilite l'évacuation des voies biliaires extra-hépatiques. La clinique confirme cette notion ; voici longtemps que l'huile d'olive est employée à dose massive ou fractionnée dans le traitement de la lithiase biliaire.

Est-ce à dire que l'huile d'olive est directement cholérétique ? MM. Chabrol, Maximin et Porin ont sur ce point des réserves. L'action cholérétique de cette substance leur paraît dépendre des oléates dont le rôle semble avoir été complètement méconnu jusqu'à ce jour sur le terrain expérimental.

L'acide oléique et les oléates n'ont été éprouvés que par Pohl et Winogradow qui leur déniaient toute action sur la sécrétion biliaire. Ce n'est point l'avis de M. Chabrol et de ses collaborateurs. Pour eux, les oléates et l'acide oléique ont chez le chien un pouvoir cholérétique indéniable quand ils sont injectés par voie veineuse.

La glycérine a été éprouvée par différents auteurs dans le traitement de la lithiase biliaire. Ferrand préconise son emploi dans son traité de thérapeutique. Nous avons déjà vu que Prévost et Binet n'obtenaient aucune action cholérétique avec cette substance. C'est aussi l'avis de Doyon et Dufourt. Par contre, MM. Félix Ramond, Boresco et Zizine qui recueillent la bile par tubage duodénal chez l'homme, pensent que la glycérine augmente le flux biliaire.

MM. Chabrol et Charonnat n'ont jamais noté aucune modification de la cholérèse par l'injection intra-veineuse de glycérine chez le chien.

L'action cholérétique du chloral est pour la première fois signalée par Wertheimer en 1903. Cet auteur souligne l'influence intéressante de ce corps sur la sécrétion biliaire. Pour lui la cholérèse est plus marquée quand le produit est injecté par voie duodénale que par voie veineuse.

Okada et Steinmetzer notent aussi l'action cholérétique importante de l'hydrate de chloral.

MM. Chabrol et Charonnat confirment cette notion, tant en mettant en lumière l'action du *chloralose* qui n'a pas été jusqu'à ce jour signalée.

On cite encore parmi les substances actives de la série grasse, le *citrate de soude monosodique* qui aurait pour Blondel, une action cholagogue intéressante. Il est vrai que les études de Blondel sont cliniques et non expérimentales.

Pétrowa pense au contraire que ce corps inhibe la cholérèse. C'est également l'avis de MM. Chabrol et Charonnat. Ces auteurs n'ont jamais vu le citrate de soude augmenter le débit biliaire du chien et ont même noté une diminution du volume de la bile dans une de leurs expériences.

Mario Soto, dans un important historique paru en 1928 rappelle les publications antérieures concernant les cholérétiques. En dehors des substances de la série grasse précédemment citées, on trouve mentionnés dans ce mémoire, le *chloroforme*, les *alcools méthylique et éthylique*. L'auteur dénie à tous ces corps un pouvoir cholérétique.

MM. Lœper, Michaux et de Sèze, dans un article de la *Presse Médicale* attribuent au vin une action cholagogue, ils pensent que ce pouvoir ne dépend aucunement du tanin.

CHAPITRE II

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Ce rapide historique nous montre que l'étude des substances cholérétiques de la série grasse est loin d'être complète et précise.

Les divergences d'opinion tiennent à ce fait que les méthodes d'expérimentation employées ne sont jamais les mêmes, qu'il s'agisse de la manière de récolter la bile ou de la voie d'introduction du médicament.

Voici la technique de MM. Chabrol et Charonnat qui ont repris ce travail suivant le plan d'étude qu'ils avaient adopté pour éprouver les corps de la série aromatique.

Technique.

Des chiens, pesant de 10 à 20 kilos sont opérés le matin entre 11 heures et midi, tous strictement à jeun depuis la veille au soir. Pour chacun d'eux l'anesthésie est effectuée à la chloralose à la dose de 0,12 par kilo. Voici les grandes lignes de l'opération :

On pratique une laparotomie médiane. La région sous-hépatique étant découverte, on saisit la vésicule biliaire avec une pince et on l'attire de façon à pouvoir placer une ligature solide sur le cystique : la vésicule est ainsi exclue.

On extériorise ensuite le duodénum pour découvrir le cholédoque. On dégage ce dernier le plus près possible de son embouchure intestinale. On le charge sur une sonde cannelée et, au bistouri, on incise légèrement sa paroi antérieure.

Par la plaie cholédocienne, on introduit une canule en verre recourbée à angle droit. Il faut alors fixer la canule en recherchant la position idéale pour tendre le cholédoque sans lui imprimer de torsion sur son axe : c'est là une question de doigté et de patience. L'attitude favorable étant reconnue par l'abondance du flux biliaire, il ne reste plus qu'à maintenir la canule dans sa position définitive par un fil de catgut, qui, prenant point d'appui sur l'embouchure du cholédoque le fixe définitivement au plan musculaire de la paroi.

L'intervention bien conduite est rapidement terminée. Il suffit dès lors de recueillir dans des tubes gradués la bile excrétée par la canule. Pendant toute la durée des expériences, on prélève la bile de demi-heure en demi-heure ; toutes les recherches concernant le volume, la quantité d'extrait sec, de sels biliaires, portent sur des quantités de bile émises pendant trente minutes.

Les *dosages d'extrait sec* sont pratiqués en évaporant deux à trois grammes de bile sur le bain-marie bouillant jusqu'à poids constant. Les résultats sont exprimés en centigrammes par gramme de bile (mesure de la concentration) et en centigrammes pour le volume de la bile excrétée dans la demi heure.

La *quantité de sels biliaires* est entrevue grâce aux variations de la tension superficielle de la bile (méthode stalagmométrique). Cette technique n'apporte peut-être pas une détermination pondérale absolue. Cependant, comme l'ont montré MM. Chabrol, Benard et Gambillard, elle permet des évaluations assez précises dans le liquide biliaire où les sels figurent en quantité considérable par rapport aux autres substances susceptibles d'abaisser la tension superficielle. Le rôle de ces substances dénivelantes est même annihilé quand on prend soin de diluer la bile de 25 à 50 fois son volume dans de l'eau distillée. Cette précaution est par ailleurs indispensable si l'on veut graduer les abaissements de tension superficielle qui sont imputables aux sels biliaires. Nous n'insisterons pas davantage sur cette question qui a fait l'objet de publications antérieures.

Avantages de la technique des fistules cholédociennes temporaires.

Cette technique permet d'enregistrer des fluctuations de bile qui passeraient totalement inaperçues si on ne faisait des prélèvements que de six heures en six heures.

Elle nous paraît de ce fait, supérieure aux nombreuses méthodes qui ont été employées : que l'on pratique avec Brugsch et Steinmetzer une fistule duodénale laissant échapper une partie de la bile dans l'intestin, qu'on utilise le tubage duodéal comme MM. Ramond, Borcesco et Zizine, qu'on ait recours à la fistule vésiculaire^e avec ligature du cystique. Une fistule vésiculaire effectuée avec le dispositif de Dastre, entraîne la suppuration et la nécrose au contact de l'enclave métallique. L'animal infecté et privé de bile ne tarde pas à se cachectiser. C'est pour ces raisons qu'il nous semble préférable de faire appel aux fistules extemporanées, opérant ainsi sur des chiens vigoureux.

Mode d'introduction des substances expérimentées.

Les substances à étudier sont introduites dans l'organisme du chien par voie veineuse. Cette méthode a l'avantage de mettre à l'abri de la grande cause d'erreurs que représente la barrière intestinale.

Bien entendu, elle est sujette à critiques. Qui dit qu'une substance non active par voie veineuse n'est pas cholérétique par voie digestive ? Le métabolisme intestinal doit sans doute dans bien des cas, transformer les substances absorbées par voie digestive et leur donner des propriétés cholagogues ou cholérétiques. Des expériences de MM. Chabrol et Charonnat nous ne retiendrons que les substances actives par voie veineuse. Mais nous nous garderons bien de conclure que les corps inactifs par cette voie sont incapables d'exercer une influence sur la bile lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme par la voie digestive.

CHAPITRE III

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous envisagerons successivement :

1° *L'acide oléique et les oléates.*

2° *Les acides-alcools ; la glycérine, l'Hélénine.*

3° *Le Monochloracétate de sodium et les dérivés chlorés de l'acide acétique.*

4° *Le chloral, le chloralose et les quelques autres anesthésiques de la série grasse.*

L'acide oléique et les oléates.

L'étude des huiles injectées par voie veineuse a montré l'importance de l'huile de Haarlem, qui fait doubler et même tripler le volume de la bile excrétée pendant trois à quatre demi-heures successives.

Il n'en est pas ainsi lorsqu'on éprouve l'action cholérétique de l'huile d'olive par voie veineuse. L'huile d'olive injectée directement dans le sang à la dose de deux centimètres cubes chez un chien de 16 kgr. n'a donné aucun résultat durant les deux heures qui ont suivi la piqûre. Le volume de la bile excrétée resta le même que celui des échantillons

témoins, et, fait intéressant, il ne se produisit aucune modification de la tension superficielle.

L'huile d'olive ne semble donc pas active par voie veineuse. D'où relève l'action cholérétique que beaucoup d'auteurs lui attribuent ? Les physiologistes nous apprennent que dans l'intestin grêle, au contact des sels biliaires et de la lipase pancréatique, l'huile d'olive est saponifiée. N'intervient-elle pas alors dans la cholérèse par voie sanguine à la faveur de l'acide oléique qui a été ainsi libéré ? C'est une simple hypothèse mais qui est justifiée par l'étude de l'acide oléique et des oléates. Ces substances ont un pouvoir cholérétique constant et marqué (voir tableau I, courbe I).

Ces deux substances interviennent dans la cholérèse, l'une immédiatement, l'autre un peu plus tardivement ; l'acide oléique ne produit son effet que durant la troisième demi-heure après la piqûre, alors que l'action de l'oléate de sodium est toujours immédiate ; elle est de plus constante quelle que soit la dose injectée. MM. Chabrol et Charonnat l'ont éprouvée sur quatre chiens pesant respectivement 22, 21, 17 et 20 kgr. à des doses de 0 gr. 20, 0 gr. 40, 0 gr. 80 et 1 gr. 20 d'oléate de sodium.

Dans tous les cas le volume de la bile excrétée a doublé par demi-heure ; ces résultats sont cependant minimes lorsqu'on les compare à ceux de l'atophan qui est susceptible de quintupler la sécrétion hépatique ; il va de soi qu'au cours de ces expériences sur l'oléate de sodium, on ne peut retenir les

variations considérables de la tension superficielle pour avoir un aperçu de l'excrétion des sels biliaires ; l'extrait total de la bile a été peu modifié, la fluidité a été nettement diminuée.

Cette action de l'oléate de sodium et de l'acide

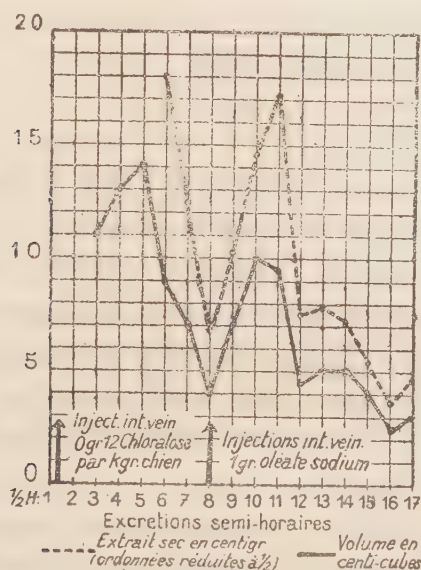
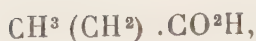


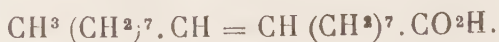
Fig. 1. — Action cholérétique de l'oléate de soude.

oléique est peut-être due à la présence dans leur formule de la fonction acide carboxylé dont l'influence n'est pas douteuse pour les acides de la série aromatique.

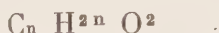
L'oléate de sodium étant un corps à poids moléculaire élevé, il était logique de rechercher si son pouvoir cholérétique n'appartenait pas à d'autres représentants du groupe des mono-acides ; on sait que ces substances peuvent être réparties en deux classes suivant que l'acide est saturé :



ou non saturé, comme l'acide oléique, qui est pourvu d'une double liaison :



Dans la série des *acides saturés*, dont la formule générale est exprimée par



Une première remarque est à faire ; c'est que les termes inférieurs de cette série sont complètement inactifs. L'acétate (C^2), le butyrate (C^4), le caproate de sodium (C^6), (Voir tableau II) injectés à des doses de 1 gr. d'acide, pour des chiens de 20 kgr. en moyenne, n'eurent aucun effet sur la cholérèse. Il faut s'élever jusqu'au terme en C^9 , représenté par l'acide pélargonique, pour voir apparaître une action très légère, l'augmentation étant de l'ordre de 50 % pendant une demi-heure. Avec un acide en C^{12} , l'acide laurique (Voir tableau III) le volume de la bile excrétée a doublé. On pouvait espérer mieux encore avec les acides en C^{16} (acide palmitique) et en C^{18} (acide stéarique) (1) malheureuse-

1. Les acides palmitique et stéarique furent expérimentés sur trois chiens successifs.

1^o Chien n^o 180. — Ce chien en fin d'expérience débitait 4 centimètres cubes de bile par demi-heure. On injecte à 10 minutes d'intervalle trois doses de 0 gr. 10 d'acide palmitique neutralisé par la soude. Au bout d'une demi-heure le débit n'était plus que de 1/2 centimètre cube et en trois quarts d'heure, la sécrétion biliaire est arrêtée.

2^o Chien n^o 172. — Le débit de ce chien était de 3 centimètres

ment, une difficulté technique se présenta : injectées par voie veineuse, à l'état de savons sodiques, ces substances fortement colloïdales déterminèrent immédiatement des phénomènes de choc dont le moindre fut le ralentissement ou l'arrêt définitif de la sécrétion de la bile. Cette action inhibitrice ne se manifeste pas seulement vis-à-vis de la sécrétion biliaire normale, elle se traduit encore chez les animaux dont la cholérèse a été amplifiée au préalable par une injection d'atophan ou de chloral. Elle est, somme toute, très comparable à celle obtenue avec le sulfate de magnésium injecté chez le chien par voie veineuse à la dose de 0 gr. 30 par kilogram.

On voit donc en résumé, que dans la série des acides saturés, seuls les chainons moyens ont une action cholérétique.

Dans la série non saturée où prend place l'oléate de sodium, les accidents sont moins redoutables bien que l'acide oléique soit en C¹⁸.

Comparativement à cette substance, les auteurs

cubes par demi-heure. Après trois injections intra-veineuses à 10 minutes d'intervalle de 0 gr. 10 d'acide stéarique le débit tomba à 1 centimètre cube par demi-heure.

3^e Chien n^o 176. — Ce chien débitait 3 centimètres cubes par demi-heure. On excite cette sécrétion par injection de 1 gr. 50 d'hydrate de chloral. Au bout de 20 minutes le volume de la bile atteint 6 centimètres cubes. A ce moment, on injecte 0 gr. 10 de palmitate de sodium. Au bout de 10 minutes le volume de la bile tombe à 2 centimètres cubes. Les 10 minutes suivantes la sécrétion n'est plus que d'un centimètre cube et au bout d'une demi-heure la sécrétion est arrêtée.

ont éprouvé l'acide undécylénique en C¹¹ et l'acide érucique en C²².

L'acide undécylénique (Voir tableau IV) est moins actif que l'acide oléique. Quant à l'acide érucique, il s'est montré dangereux et a provoqué un gros choc. Ce corps semble être faiblement cholérétique chez le chien.

Dans le même groupe d'acide, MM. Chabrol et Charonnat ont aussi étudié les acides en C¹⁸ moins saturés que l'acide oléique. Ils ont ainsi expérimenté : l'acide ricinoléique, l'acide linoléique, l'acide chaulmoogrique, et les acides de l'huile de foie de morue. Tous ces acides injectés sous la forme de sels de sodium ont un faible pouvoir cholérétique.

L'acide ricinoléique n'a eu qu'un effet éphémère sur la cholérèse. L'acide linoléique (Voir tableau V) a fait augmenter d'un centimètre cube par demi-heure la sécrétion biliaire d'un chien dont le débit était avant l'injection de 4 centimètres cubes.

L'action de l'acide chaulmoogrique (voir tableau VI) a été plus nette et prolongée pendant trois demi-heures. Les acides d'huile de foie de morue (voir tableau VII) ont fait sécréter abondamment un chien dont le flux biliaire avait été diminué par l'injection intraveineuse de 1 gr. de citrate de soude. Notons ce fait en passant que le citrate de soude administré par voie veineuse a semblé être un inhibiteur de la sécrétion biliaire.

En résumé, dans cette catégorie des mono-acides

de la série grasse, on trouve un certain nombre de substances qui favorisent la cholérèse, mais, de tous, c'est l'acide oléique et ses sels qui sont de loin les plus intéressants et dont l'effet est le plus marqué.

Cet acide oléique contient un noyau acide carboxylé. Est-il possible de penser que cette fonction carboxyle donne à tous ces acides de la série grasse un pouvoir cholérétique? D'ores et déjà, nous pouvons répondre avec MM. Chabrol et Charonnat que si cette fonction carboxyle est importante et primordiale dans la série des acides aromatiques, elle n'est pas une condition indispensable de la cholérèse dans la série grasse. Nous verrons plus loin que la sécrétion de la bile peut être augmentée par des substances halogénées comme le chloral, le chloralose et le bromure d'éthyle dans lesquelles la fonction acide carboxylé fait défaut.

Les acides alcools, la glycérine, l'hélénine.

En étudiant la série aromatique, MM. Chabrol et Charonnat avaient montré le rôle favorable du groupement phénol dans la sécrétion de la bile. Il faut sans doute en chercher la raison dans la fixation directe de l'OH phénolique sur le noyau cyclique, car le groupement alcool qui correspond à cet OH dans la série grasse semble par lui-même complètement dépourvu de propriétés cholérétiques.

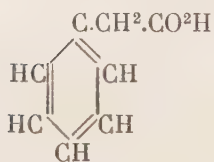
Les recherches de Neubauer laisseraient cepen-

dant supposer que l'acide cholalique, l'élément fondamental des acides biliaires, perd son pouvoir cholérétique lorsqu'on le prive par la distillation de ses trois fonctions alcool.

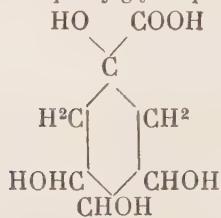
Les auteurs précédents ont fait la contre-partie de cette expérience en éprouvant plusieurs substances qui appartiennent, soit à la série aromatique, soit à la série grasse, tout en offrant le trait commun de joindre au carboxyle une ou plusieurs fonctions alcool.



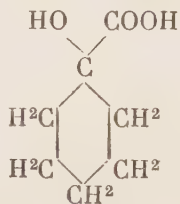
Acide gluconique.



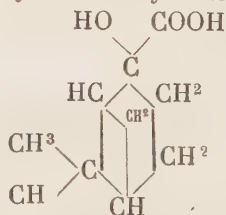
Acide phénylglycolique.



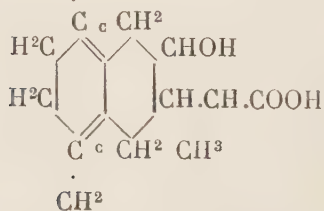
Acide quinique.



Acide cyclohexaneoxycarbonique.



Acide nopinique.



Acide correspondant à l'hélénine (formule probable).

Les acides gluconique et phénylglycolique ne modifièrent en aucune façon la sécrétion biliaire. On peut en dire autant des acides quinique et cyclohexane-oxycarbonique, qui diffèrent des précédents en ce sens que leurs fonctions alcool sont directement fixées sur un noyau carboné. L'acide quinique fut injecté à la dose de 1 ou 2 gr. sous la forme de sel de sodium chez trois chiens pesant en moyenne une vingtaine de kilogrammes.

Seuls, dans cette série d'expériences, l'*acide nopinique* et l'*hélénine* en combinaison sodique se révélèrent comme des agents cholérétiques ; l'acide nopinique à la dose de 1 gr. pour un chien de 21 kgr. 5 doubla le volume de la bile ; avec l'hélénine (voir tableau VIII, courbe II) les résultats furent assez brillants, puisque après une injection de 1 gr. chez le même chien, la sécrétion biliaire s'éleva rapidement de 2 cmc. à 9 cmc. par demi-heure, tandis que la concentration subissait un léger abaissement ; chez un autre chien de 19 kgr. le volume de la bile fut triplé dans les mêmes conditions.

Il ressort de ces chiffres que les seuls acides-alcools ayant entraîné la cholérèse ont été des corps pourvus de deux noyaux : on retrouve dans la formule de l'hélénine le double noyau naphthalénique qui se montre si puissant lorsqu'on a recours au naphthoate et à l'oxynaphthoate de sodium ; c'est dire que l'*action cholérétique de l'hélénine ne peut être rapportée à sa fonction alcool.*

Ces considérations nous expliquent l'inefficacité de la glycérine qui est un trialcool ; cette substance, que Ferrand a préconisée jadis comme cholagogue est restée inactive sur deux chiens de 4 et 18 kgr., qui en avaient reçus respectivement 2 et 5 gr. dans les veines.

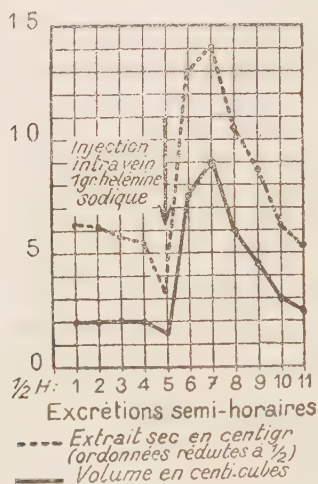


Fig. 2. — Action cholérétique de l'hélénine.

L'étude des acides alcools s'est naturellement étendue à l'acide β -oxybutyrique $\text{CH}^3\text{CHOHCH}^2\text{CO}^2\text{H}$ (voir tableau IX) qui joue un rôle si important dans les processus d'acidose. Cette substance resta sans effet à la dose de 1 gr. chez un chien de 21 kgr. La même remarque s'applique aux corps cétoniques qui en dérivent : l'acide acétylacétique $\text{CH}^3\text{COCH}^2\text{CO}^2\text{H}$ ou diacétique, acide cétonique à faible poids moléculaire et l'acétone CH^3COCH^3 (voir tableau X

et XI) qui n'est ni un acide ni un alcool mais un aldéhyde secondaire.

Nous clôturerons ce paragraphe concernant les acides alcools en signalant les échecs obtenus avec le lactate de sodium (voir tableau XII) et avec le citrate de sodium (voir plus haut).

En résumé, bien qu'elle soit, dans la série grasse, l'homologue du groupe phénol de la série aromatique, la fonction alcool n'influence pas la cholérèse. Ces recherches ont permis, en outre, de mettre en relief un certain nombre de faits :

1^o L'action intéressante de l'acide nopinique et de l'hélénine que l'on peut vraisemblablement attribuer au double noyau ;

2^o L'inefficacité de la glycérine et du citrate de soude contrairement à l'opinion classique.

Le monochloracétate de sodium et les dérivés chlorés de l'acide acétique.

Au cours de leurs recherches sur la série aromatique MM. Chabrol et Charonnat avaient pu renforcer l'action cholérétique de certains acides par des substitutions halogénées ; c'est ainsi que le dibromo et le diiodosalicylate de sodium se sont montrés plus actifs dans leurs expériences que le simple salicylate de sodium. Le rôle des halogènes se manifeste-t-il dans la série grasse ? A cette question les auteurs répondent affirmativement.

Fort instructive à cet égard, est l'étude des déri-

vés chlorés de l'acide acétique. L'adjonction d'un ou plusieurs atomes de chlore est susceptible de conférer à cet acide des propriétés cholérétiques dont il est par lui-même dépourvu.

Le monochloracétate de sodium $\text{ClCH}_2.\text{CO}^2\text{Na}$ (Voir Tableaux XIII et XIV, Courbe III) est le plus actif de tous ces dérivés. Ce fait doit être d'autant plus souligné qu'il s'agit là d'une substance faiblement toxique dont on peut entrevoir les applications en thérapeutique.

Sur cinq animaux, la dose de 0 gr. 60 d'acide a permis d'obtenir des résultats constants : Le volume de la bile excrétée par demi-heure varia au minimum du simple au double, voire même du simple au quadruple dans deux expériences, tandis que la concentration de la bile subissait elle aussi une augmentation appréciable.

L'acide trichloracétique $\text{Cl}^3\text{C}.\text{CO}^2\text{H}$ (Voir Tableau XV) à la dose de 1 gr. sous la forme de sels sodiques chez un chien de 27 kgr. a élevé du simple au double le volume de la bile excrétée par demi-heure alors que la concentration montait de 2,70 à 3,15.

Par contre, l'acide dichloracétique $\text{Cl}^2\text{CH}.\text{CO}^2\text{H}$ (Voir Tableau XIII) à une dose moléculairement équivalente (0 gr. 80) s'est toujours montré inactif.

Comme on le voit, il n'existe point de parallélisme entre le nombre des atomes de chlore et l'activité des dérivés chlorés de l'acide acétique qui ont été éprouvés.

COURBE III

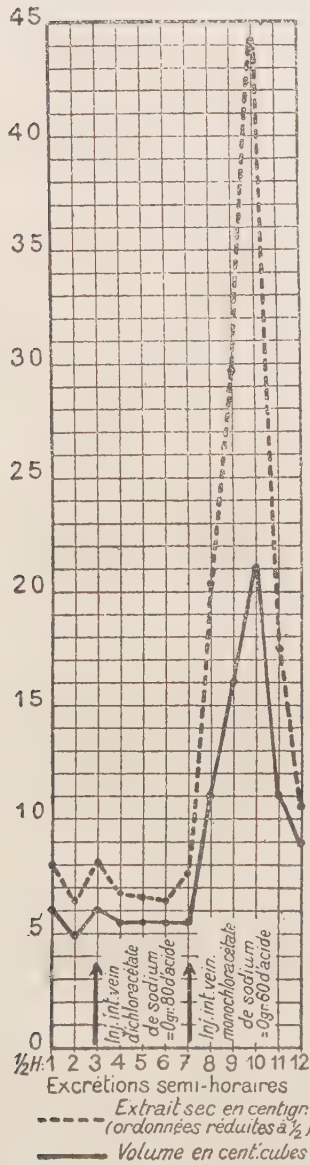


Fig. 3. — Action cholérétique du monochloracétate de sodium.

Quand on remplace le chlore par le brome, on obtient aussi, semble-t-il, une action cholérétique marquée. C'est ainsi que l'acide monobromacétique $\text{BrCH}_2\text{-CO}^2\text{H}$, injecté à deux chiens à la dose de 1 gr. a augmenté d'une façon sensible la cholérèse ; malheureusement la toxicité de cette substance est telle que les expériences n'ont pu être suffisamment prolongées.

Enfin, si l'on remplace l'élément chlore et brome par d'autres groupements, on ne supprime point nécessairement l'activité cholérétique.

L'acide cyanacétique (Voir tableaux XVI et XVII) dont la formule est $\text{CN. CH}_2\text{CO}^2\text{H}$, injecté à la dose de 1 gr. à un chien de 30 kgr. n'a pas modifié le volume de la bile sécrétée pendant trois heures. Même dans un cas, injecté à un chien de 13 kgr. à la même dose, il a provoqué un choc et diminué la cholérèse.

Même inefficacité de l'acide glycolique $\text{HO-CH}_2\text{COOH}$, de l'acide glyoxylique $\text{O : CHCO}^2\text{H}$, de l'acide malonique $\text{CO}^2\text{H.CH}_2\text{CO}^2\text{H}$ (Voir Tableau XVIII). Ces corps sont restés inactifs lorsqu'on les injecte à la dose de 1 gr. par voie veineuse à des chiens d'une vingtaine de kilogrammes.

Le glycocolle $\text{NH}_2\text{.CH}_2\text{COOH}$, injecté à la dose de 1 gr. sur un chien de 27 kgr. (Voir tableau XIX, a permis aussi d'enregistrer un échec. Par contre, à plus forte dose, 2 gr. chez un chien de 17 kgr. (Voir tableau XX) ce corps a fait doubler pendant une heure le flot biliaire.

Un des dérivés du glycocolle, le **benzoylglycocolle** ou *acide hippurique* $C^6H^5CO.NH.CH^2CO^2H$ (Voir tableau XXI) a eu un effet très net sur deux animaux et a fait doubler et même tripler le volume de la bile pendant trois demi-heures.

En résumé, de cette étude des dérivés halogénés de l'acide acétique émerge une substance dont l'action cholérétique est particulièrement probante : le monochloracétate de sodium. Ce corps est un cholérétique important dont l'action peut être comparée à celle de l'atophan mais qui a l'avantage sur ce produit d'être d'une toxicité très faible.

Le chloral et le chloralose et quelques autres anesthésiques de la série grasse.

Dès leurs premières recherches sur les cholérétiques, MM. Chabrol et Maximin ont relaté l'importance cholérétique du chloralose, injecté par voie veineuse à la dose de 12 centigrammes par kilogramme chez le chien.

Cette action est constante ; elle ne s'est jamais démentie sur les deux cent cinquante animaux que ces auteurs ont soumis à la technique des fistules cholédociennes.

Aussitôt après l'injection, la bile devient plus fluide, son débit s'accroît et triple en moins d'une demi-heure ; sa concentration en matériaux solides s'élève parallèlement (voir tableau XXII, courbe IV.)

Lorsqu'on étudie sur le chien endormi le rythme de la cholérèse attribuable au chloralose, on recon-

COURBE IV

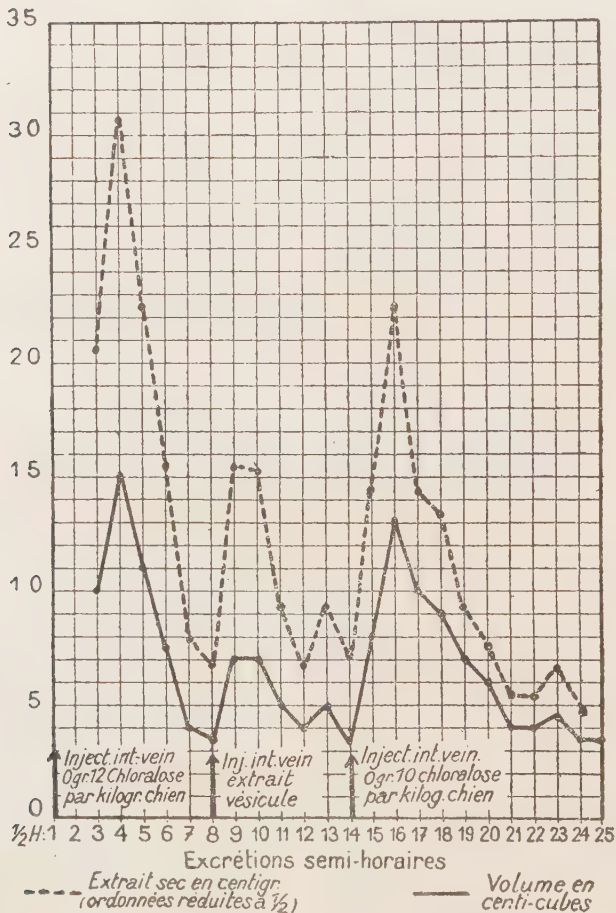


Fig. 4. — Action cholérétique du chloralose.

nait dans toutes les observations que l'hypersécrétion de la bile est de courte durée ; en l'espace de deux heures, trois heures au maximum, la courbe

du volume de la bile tombe brusquement à un palier dont le niveau reste sensiblement constant pendant trois ou quatre heures ; c'est cette phase de dépression qu'il faut savoir saisir pour injecter par voie veineuse le cholérétique que l'on veut éprouver.

On sait que le chloralose est une combinaison du chloral avec le glucose. Le glucose ne s'est jamais révélé comme un facteur de cholérèse ; les auteurs l'ont injecté maintes fois sous la forme de sérum glucosé à 50 pour 1.000 à la dose de 100 ou 200 cmc. par voie veineuse, sans observer la moindre variation de volume ou de concentration de la bile.

C'est donc évidemment au chloral $\text{Cl}^3.\text{C}.\text{CHO}$ (voir tableau XXIII) que doit être rapportée l'action cholérétique du chloralose.

Les effets de ces deux substances sont sensiblement comparables lorsqu'on les injecte à des doses moléculairement équivalentes : 12 centigrammes par kilogramme pour le chloralose, 6 centigrammes pour l'hydrate de chloral.

L'action cholérétique du chloralose et du chloral est fort intéressante car elle tend à approuver que la fonction carboxyle n'est pas nécessaire pour exercer une action cholérétique dans la série grasse.

Deux remarques sont encore à faire à propos du chloralose : 1° la constance de la réponse hépatique et aussi sa faible durée (trois heures au maximum) quand il est injecté à la dose de 12 centigrammes par kilogramme, ce qui permet de commencer l'expérimentation de nouveaux produits trois heures après

le début de l'anesthésie ; 2^o l'avantage de ce corps sur les autres anesthésiques comme la morphine, le chloroforme, ou certains dérivés barbituriques, car il permet une anesthésie prolongée et n'est pas nocif pour la glande hépatique.

C'est pour ces raisons que M. Chabrol lui a toujours donné la préférence dans ses expériences.

Dans la même catégorie de substances, le pouvoir cholérétique se retrouve bien qu'atténué dans un alcool trichloré, la *chlorétone* $\text{CCl}_3\text{-COH}(\text{CH}_3)_2$ (voir tableau XXIV).

L'*avertine* qui est le dérivé bromé de l'alcool éthylique $\text{Br}^3\text{C}.\text{CH}_2\text{OH}$ avait paru intéressant comme anesthésique, mais comme le chloralose, il a un pouvoir cholérétique important et par contre, c'est un anesthésique beaucoup moins régulier. Injecté à la dose de 12 centigrammes par kilogramme à trois chiens, il a doublé et même quadruplé, pendant plus de deux heures, le volume de la bile (voir tableau XXV).

Les résultats sont moins probants avec d'autres molécules qui ne possèdent qu'un atome d'halogène. Tandis que le chlorure d'éthyle $\text{Cl}.\text{CH}_2\text{CH}_3$ est complètement inactif, le bromure et l'iodure d'éthyle augmentent la cholérèse pourvu que l'on fasse appel à des doses très fortes : la sécrétion biliaire passa du simple au double pendant deux heures chez trois chiens qui avaient reçu en inhalation une dizaine de grammes de ces deux substances.

Par contre, l'aldéhyde et l'alcool non halogénés sont demeurés sans effet sur le volume ou la concentration de la bile; l'acétaldéhyde CH_3CHO a été injecté sous forme de paralaldéhyde à des doses comprises entre 2 et 8 grammes pour un chien d'une vingtaine de kilogrammes; l'alcool éthylique $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ a été injecté par voie veineuse à des doses allant de 5 à 100 centimètres cubes en solution glucosée.

Si la disparition de l'élément halogène entraîne la suppression de l'action cholérétique, une molécule qui possède un ou trois atomes de chlore peut fort bien elle aussi être inactive. Le *chloroforme* Cl_3CH ne modifie pas la cholérèse et cependant il est apparenté par ses atomes de chlore au chloral et à l'acide monochloracétique; d'autre part, il se fixe énergiquement sur le foie, organe très riche en lipides. Ne faut-il pas voir précisément dans cette fixation massive sur les lipides, la raison des échecs du chloroforme.

TABLEAUX

résumant les expériences
sur les cholérétiques de la série grasse

TABLEAU I. — *Oléate de sodium.*

Chien n° 166. — Poids : 20 kilogr.

Horaire	Volume de la bile en centicubes	Extrait sec		Viscosité à 20° celle de l'eau prise pour unité
		en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure	
13 h. 30 à 14 h.	9	3,92	36,0	1,12
13 h. à 14 h. 30	7	3,51	25,0	1,09
14 h. 30 à 15 h.	4	3,34	13,6	1,11

De 15 h. à 15 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. 20 d'oléate
de sodium.

15 h. à 15 h. 30	7	2,88	20,5	1,09
15 h. 30 à 16 h.	10	2,88	29,4	1,08
16 h. à 16 h. 30	9,5	3,56	34,5	1,11
16 h. 30 à 17 h.	4,5	3,36	15,4	1,14
17 h. à 17 h. 30	5	3,10	15,8	1,30
17 h. 30 à 18 h.	5	2,81	14,3	1,37
18 h. à 18 h. 30	4	2,64	40,8	»
18 h. 30 à 19 h.	2,5	2,93	7,4	»
19 h. à 19 h. 30	3	2,99	9,2	»

TABLEAU II. — *Caproate de sodium.*

Chien n° 174. — Poids 18 k. 3. — Chloralose : 2 gr. 40.

Horaire	Volume de la bile en centimètres cubes	Nombre de gouttes par le compte-gouttes de Duclaux
12 h. à 12 h. 30	6	112
12 h. 30 à 13 h.	4,5	112
13 h. à 13 h. 30	3,5	112
13 h. 30 à 14 h.	3,5	113
14 h. à 14 h. 30	3	—
14 h. 30 à 15 h.	3,5	—
15 h. à 15 h. 30	—	112

A 15 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide caproïque (sel de sodium) dans 50 cc. d'eau.

15 h. 30 à 16 h.	5	112
16 h. à 16 h. 30	4	113
16 h. 30 à 17 h.	4	115
17 h. à 17 h. 30	3	113

TABLEAU III. — *Acide laurique.*

Chien n° 173. — Poids : 28 kilogr. — 3 gr. 5 de chloralose.

Horaire	Volume en centimètres cubes	Tension superficielle exprimée en gouttes
12 h. à 12 h. 30	16	110
12 h. 30 à 13 h.	9	111
13 h. à 13 h. 30	12	110
13 h. 30 à 14 h.	10	—
14 h. à 14 h. 30	7	—
14 h. 30 à 15 h.	6	108
15 h. à 15 h. 30	5	—

A 15 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide laurique (sel de sodium) dissous dans 100 cc. d'eau.

15 h. 30 à 16 h.	6	109
16 h. à 16 h. 30	7	110
16 h. 30 à 17 h.	8	108
17 h. à 17 h. 30	9	106
17 h. 30 à 18 h.	10	109
18 h. à 18 h. 30	4	110

TABLEAU IV. — *Acide undécylénique.*

Chien n° 178. — Poids : 19 k. 4. — Chloralose : 2 gr. 55.

Horaire	Volume	Tension (gouttes)	Extrait sec à 100° en centigrammes	
			par gr.	par demi-heure
15 h. à 15 h. 30	2,5	120	4,87	12,4
15 h. 30 à 16 h.	3,5	118	5,16	18,4
16 h. à 16 h. 30	4	117	3,89	15,9
16 h. 30 à 17 h.	3,5	117	3,15	11,2

A 17 h ures, injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'acide undécylénique neutralisée par la soude à la phénolphtaléine en 25 cc. d'eau.

A 17 h. 30, même injection.

17 h. à 17 h. 30	3	121	2,85	9,1
17 h. 30 à 18 h.	3	122	2,51	7,7
18 h. à 18 h. 30	5,5	117	2,42	13,6
18 h. 30 à 19 h.	4	110	2,35	9,6
19 h. à 19 h. 30	3	107	2,29	7,0
19 h. 30 à 20 h.	3,5	106	2,24	8,0

TABLEAU V. — *Acide linoléïque.*

Chien n° 173. — Poids : 13 kilogr.

Horaire	Volume	Tension (nombre de gouttes)
17 h. à 17 h. 30	9	110
17 h. 30 à 18 h.	10	109
18 h. à 18 h. 30	4	110

A 18 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide linoléïque (sous forme de sel de sodium) dans 100 cc. d'eau.

18 h. 30 à 19 h.	5,5	110
19 h. à 19 h. 30	5	109
19 h. 30 à 20 h.	3	107
20 h. à 20 h. 30	3	106
20 h. 30 à 21 h.	3	106

TABLEAU VI. — *Acide chaulmoogrique.*

Chien n° 179. — Poids : 19 kg. 8. — Chloralose : 2 gr. 60.

Horaire	Volume	Extrait sec à 100 gr.		Tension
		en centigr. par gramme	en centigr. par demi-heure	
16 h. 30 à 17 h.	4	5,76	23,5	119
17 h. à 17 h. 30	4	4,12	16,8	118
17 h. 30 à 18 h.	6	4,37	26,7	118

A 18 h., injection intraveineuse de 0 gr. 20 d'acide chaulmoogrique additionnée de la quantité de soude nécessaire pour neutraliser (en présence de la phénolphthaléine), et dissous dans 20 cc. d'eau.

A 18 h. 15, injection de 0 gr. 40 d'acide chaulmoogrique préparée de la même façon.

A 18 h. 30, injection identique.

18 h. à 18 h. 30	7,5	5,59	42,7	122
18 h. 30 à 19 h.	7	5,26	37,5	117
19 h. à 19 h. 30	4	3,67	15	117
19 h. 30 à 20 h.	4	3,15	12,8	111
20 h. à 20 h. 30	3,5	3,09	11	111

TABLEAU VII. — 1^o *Citrate de sodium* ; 2^o *Acides de l'huile de foie de morue*.

Chien n^o 180. — Poids : 21 kilogr. — Chloralose : 2 gr. 75.

Horaire	Volume	Tension superficielle
12 h. à 12 h. 30	5	110
12 h. 30 à 13 h.	10	»
13 h. à 13 h. 30	9	»
13 h. 30 à 14 h.	5,5	»
14 h. à 14 h. 30	5,5	111
14 h. 30 à 15 h.	5	»
15 h. à 15 h. 30	3	»

A 15 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide citrique plus la quantité suffisante de soude pour neutraliser en présence de phénolphtaléine, dissous dans 50 cc. d'eau.

15 h. 30 à 16 h.	1,5
16 h. à 16 h. 30	3

A 16 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide citrique, neutralisée par la soude (phénolphthaléine) en 50 cc. d'eau.

16 h. 30 à 17 h.	0,5	110
17 h. à 17 h. 30	0,5	112
17 h. 30 à 18 h.	nulle	

A 18 h., injection intraveineuse de 0, 20 d'acides d'huiles de foie de morue, neutralisée par la soude (phénolphthaléine).

18 h. à 18 h. 30	1	—
18 h. 30 à 19 h.	2	—
19 h. à 19 h. 30	nulle	

A ce moment la canule paraît bouchée, déplacée le débit reprend, puis s'arrête encore, puis reprend à 21 h. 20.

21 h. 20 à 21 h. 30	5,5	115
21 h. 30 à 22 h.	3	117

TABLEAU VIII. — *Hélénine sodique.*

Chien n° 150. — Poids : 21 k. 5. — Chloralose : 2 gr. 75.

Horaire	Volume de bile par demi-heure
19 h. à 19 h. 30	3
19 h. 30 à 20 h.	1,5
20 h. à 20 h. 30	1
20 h. 30 à 21 h.	1

De 21 h. à 21 h. 15, injection intraveineuse de 1 gr. d'hélénine (sodique) dans 100 cc. d'eau.

21 h. à 21 h. 30	2
21 h. 30 à 22 h.	3,5
22 h. à 22 h. 30	4
22 h. 30 à 23 h.	4

TABLEAU IX. — *Acide β -oxybutyrique.*

Chien n° 179.

Horaire		Volume de la bile par demi-heure	Extrait sec		Tension
			en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure	
19 h.	à 19 h. 30	4	3,67	15	114
19 h. 30	à 20 h.	4	3,15	12,8	111
20 h.	à 20 h. 30	3,5	3,09	11	111

A 20 h. 30, injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'acide β -oxybutyrique + la quantité de soude nécessaire pour neutraliser, dans 50 cc. d'eau.

20 h. 30	à 21 h.	4	3,11	12,7	111
----------	---------	---	------	------	-----

A 21 h., même injection que précédemment.

21 h.	à 21 h. 30	5	2,91	14,8	111
-------	------------	---	------	------	-----

TABLEAU X. — *Acétone.*

Chien n° 173. — Poids : 28 kilogr. — Chloralosane : 3 gr. 5.

Horaire	Volume	Tension superficielle
19 h. 30 à 20 h.	3	107
20 h. à 20 h. 30	3	106
20 h. 30 à 21 h.	3	106

A 21 h. 15, injection intraveineuse de 1 gr. d'acétone dans 20 cc. d'eau.

A 21 h. 45, injection identique.

21 h. à 21 h. 30	2	106
21 h. 30 à 22 h.	2	105
22 h. à 22 h. 30	2	105

TABLEAU XI. — *Acétone.*

Chien n° 166 — Poids : 13 kilogr. — Chloralosane : 1,76.

Horaire	Volume	Tension
19 h. 30 à 20 h.	1	118
20 h. à 20 h. 30	1	118

A 20 h. 30, injection de 1 gr. d'acétone.

20 h. 30 à 21 h.	$\frac{1}{2}$	116
21 h. à 21 h. 30	1	117
21 h. 30 à 22 h.	1	116

TABLEAU XII. — *Acide lactique* (sel de sodium).

Chien n° 178. — Poids : 19 kilogr. — Chloralosane : 2 gr. 55.

Horaire	Volume bile	Extrait sec à 100°		Tension
		en centigr. par gr.	en centigr. par cc.	
12 h. à 12 h. 30	7			110
12 h. 30 à 13 h.	8			110
13 h. à 13 h. 30	3,5			110
13 h. 30 à 14 h.	2	4,37	8,9	111
14 h. à 14 h. 30	2,5	4,78	12,2	111
14 h. 30 à 15 h.	3	4,52	13,8	111

A 15 h., injection intraveineuse de 1 gr. d'acide lactique neutralisée par la soude, à la phénolphtaléine, en 50 cc. d'eau.

15 h. à 15 h. 30	2,5	4,87	12,4	120
15 h. 30 à 16 h.	3,5	5,16	18,4	118
16 h. à 16 h. 30	4	3,89	15,9	117
16 h. 30 à 17 h.	3,5	3,15	11,2	117

TABLEAU XIII. — *Acides monochloracétique et dichloracétique*,

Chien n° 99. — Poids : 25 kilogr.

Horaire	Volume de la bile en centicubes	Extrait sec	
		en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure
14 h. à 14 h. 30	6	2,60	15,9
14 h. 30 à 15 h.	5	2,54	12,9

A 15 h., injection intraveineuse de 0 gr. 80 d'acide dichloracétique.

15 h. à 15 h. 30	6	2,61	16
15 h. 30 à 16 h.	5,5	2,43	13,6
16 h. à 16 h. 30	5,5	2,35	13,2
16 h. 30 à 17 h.	5,5	2,44	13,1
17 h. à 17 h. 30	5,5	2,74	15,4

A 17 h. 30, injection intraveineuse de 0 gr. 60 d'acide monochloracétique.

17 h. 30 à 18 h.	11	3,65	40,9
18 h. à 18 h. 30	16	3,66	59,7
18 h. 30 à 19 h.	21	3,96	84,2
19 h. à 19 h. 30	11	3,11	34,9
19 h. 30 à 20 h.	9	2,33	21,4

TABLEAU XIV. — *Acide monochloracétique.*

Chien n° 150. — Poids : 21 kilogr. — Chloralose : 2 gr. 75.

Horaire	Volume de la bile par demi-heure	Tension	Extrait sec à 100°	
			en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure
12 h. 30 à 13 h.	7,5	108	3,39	25,9
13 h. à 13 h. 30	5	»	3,70	18,9
13 h. 30 à 14 h.	4	113	3,38	13,8
14 h. à 14 h. 30	3	»	3,31	10,1
14 h. 30 à 15 h.	2,5	116	3,49	8,9

A 15 h., injection de 1 gr. d'acide monochloracétique (sel de sodium) en 50 cc. d'eau.

15 h. à 15 h. 30	4,5	114	3,89	17,8
15 h. 30 à 16 h.	7	116	3,20	22,8
16 h. à 16 h. 30	11	115	3,43	38,5
16 h. 30 à 17 h.	11,5	117	4,54	53,2
17 h. à 17 h. 30	7	118	3,46	24,7
17 h. 30 à 18 h.	5	114	2,76	14,1
18 h. à 18 h. 30	4	118	2,64	10,8

TABLEAU XV. — *Acide trichloracétique.*

Chien n° 94. — Poids : 20 kilogr. — Chloralose 2 gr. 60.

Horaire	Volume	Extrait sec à 100°		Tension
		en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure	
14 h. à 14 h. 30	5	3,07	15,6	106
14 h. 30 à 15 h.	4	2,91	11,9	107
15 h. à 15 h. 30	4	2,70	11	107

A 15 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide trichloracétique (sel de sodium).

15 h. 30 à 16 h.	4,5	2,72	12,5	107
16 h. à 16 h. 30	5	2,39	12,3	110
16 h. 30 à 17 h.	6	2,52	15,4	112
17 h. à 17 h. 30	8	3,12	25,5	115
17 h. 30 à 18 h.	5	3,15	16,1	115
18 h. à 18 h. 30	4	2,60	10,6	108
18 h. 30 à 19 h.	4	2,28	9,3	107

TABLEAU XVI. — *Acide cyanacétique.*

Chien n° 162. — Poids : 30 kilogr. — Chloralosane : 3 gr. 80.

Horaire	Volume de la bile	Tension superficielle
14 h. à 14 h. 30	6	118
14 h. 30 à 15 h.	7	118
15 h. à 15 h. 30	10	119
15 h. 30 à 16 h.	10	119
16 h. à 16 h. 30	8	111

A 16 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide cyanacétique (sel de sodium) en deux fois à 15 minutes d'intervalle.

16 h. 30 à 17 h.	9	117
17 h. à 17 h. 30	8,5	115
17 h. 30 à 18 h.	8	114
18 h. à 18 h. 30	5	112
18 h. 30 à 19 h.	3,5	113
19 h. à 19 h. 30	3	116

TABLEAU XVII. — *Acide cyanacétique.*

Chien n° 166. — Poids : 13 kilogr. — Chloralosane : 1,76.

Horaire	Volume de la bile	Tension
12 h. 30 à 13 h.	8	119
13 h. à 13 h. 30	5	—
13 h. 30 à 14 h.	4	
14 h. à 14 h. 30	3 ½	112

A 14 h. 30, injection de 1 gr. d'acide cyanacétique (sel de sodium) en 3 fois : choc important.

14 h. 30 à 15 h.	3	108
15 h. à 15 h. 30	2	109
15 h. 30 à 16 h.	1,5	
16 h. à 16 h. 30	3/4 cc.	
17 h. à 17 h. 30	1/2 cc.	

TABLEAU XVIII. — *Acide malonique.*

Chien n° 166. — Poids : 13 kilogr.

Horaire	Volume de la bile
15 h. 30 à 16 h.	1,5
16 h. à 16 h. 30	3/4 cc.
16 h. 30 à 17 h.	1/2 cc.

A 17 h., injection de 1 gr. d'acide malonique (sel de sodium).

17 h. à 17 h. 30	1/2 cc.
17 h. 30 à 18 h.	1 cc.
18 h. à 18 h. 30	1 cc.
18 h. 30 à 19 h.	3/4 cc.
19 h. à 19 h. 30	1/2 cc.

TABLEAU XIX. — *Glycocolle.*

Chien n° 164. — Poids : 27 kilogr.

Horaire	Volume de la bile	Tension superficielle
14 h. 30 à 15 h.	7	113
15 h. à 15 h. 30	9	113
15 h. 30 à 16 h.	6	115
16 h. à 16 h. 30	5	117

A 16 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. de glycocolle en 25 cc. d'eau.

16 h. 30 à 17 h.	5	119
17 h. à 17 h. 30	3	115
17 h. 30 à 18 h.	3	114
18 h. à 18 h. 30	2	119
18 h. 30 à 19 h.	1	119

TABLEAU XX. — *Glycocolle*.

Chien n° 161. — Poids : 17 k. 5.

Horaire	Volume de la bile en centimètres cubes	Tension
16 h. à 16 h. 30	3	111
16 h. 30 à 17 h.	3,5	110
17 h. à 17 h. 30	3,5	112
A 17 h. 30, injection de 2 gr. de glycocolle en 50 cc. d'eau.		
17 h. 30 à 18 h.	4	114
18 h. à 18 h. 30	5,5	111
18 h. 30 à 19 h.	6	119
19 h. à 19 h. 30	8,5	119
19 h. 30 à 20 h.	6	117
20 h. à 20 h. 30	5	113
20 h. 30 à 21 h.	4	
21 h. à 21 h. 30	4,5	

TABLEAU XXI. — *Acide hippurique*.

Chien n° 164. — Poids : 27 kilogr.

Horaire	Volume de la bile en centimètres cubes	Tension
18 h. à 18 h. 30	2	119
18 h. 30 à 19 h.	1	—
19 h. à 19 h. 30	1	—

A 19 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'acide hippurique
(sel de sodium).

19 h. 30 à 20 h.	2	116
20 h. à 20 h. 30	4,5	114
20 h. 30 à 21 h.	3,5	114
21 h. à 21 h. 30	3	115
21 h. 30 à 22 h.	3,5	114
22 h. à 22 h. 30	3	
22 h. 30 à 23 h.	2,5	

TABLEAU XXII. — *Chloralose*.

Chien n° 194. — Poids : 24 kilogr.

Horaire	Volume de la bile en centicubes	Extrait sec		Viscosité à 20° celle de l'eau prise pour unité
		en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure	
A 11 h. 30, injection intraveineuse de 2 gr. 90 de chloralose.				
12 h. à 12 h. 30	10	4,03	41,1	1,11
12 h. 30 à 13 h.	15	4,03	61,6	1,11
13 h. à 13 h. 30	11	4,03	45,2	1,11
13 h. 30 à 14 h.	7,5	4,05	31	1,10
14 h. à 14 h. 30	4	3,89	15,9	1,10
14 h. 30 à 15 h.	3,5	3,89	13,9	1,10

A 15 h., injection intraveineuse d'une macération de vésicule biliaire.

15 h. à 15 h. 30	7	4,31	30,8	1,12
15 h. 30 à 16 h.	7	4,28	30,6	»
16 h. à 16 h. 30	5	3,65	18,6	1,13
16 h. 30 à 17 h.	4	3,37	13,8	»
17 h. à 17 h. 30	5	3,60	18,4	1,15
17 h. 30 à 18 h.	3,5	4,03	14,4	»

A 18 h., injection intraveineuse de 2 gr. 40 de chloralose.

18 h. à 18 h. 30	8	3,56	29	1,06
18 h. 30 à 19 h.	13	3,39	45	1,06
19 h. à 19 h. 30	10	2,83	28,9	1,04
19 h. 30 à 20 h.	9	2,93	26,9	1,04
20 h. à 20 h. 30	7	2,58	18,4	1,05
20 h. 30 à 21 h.	6	2,56	15,7	1,05
21 h. à 21 h. 30	4	2,65	10,8	1,06
21 h. 30 à 22 h.	4	2,67	10,9	1,07
22 h. à 22 h. 30	4,5	2,88	13,2	»
22 h. 30 à 23 h.	3,5	2,76	9,8	»
23 h. à 23 h. 30	3,5	»	»	»

TABLEAU XXIII. — *Hydrate de chloral.*

Chien n° 145. — Poids : 17 kilogr.

Horaire	Volume bile	Extrait sec à 100°		Tension
		en centigr. par gr.	en centigr. par demi-heure	
A 12 h. 30, injection intraveineuse de chloralose (2 gr. 20).				
13 h. à 13 h. 30	7	4,34	32,7	105
13 h. 30 à 14 h.	5	4,44	22,1	105
14 h. à 14 h. 30	4	4,58	18,1	111
14 h. 30 à 15 h.	3,5	4,23	15,1	111
15 h. à 15 h. 30	3,5	3,78	13,5	111

A 15 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. d'hydrate de chloral dans 50 cc. de sérum glucosé.

15 h. 30 à 16 h.	5	3,05	15,5	107
16 h. à 16 h. 30	8	2,98	24,3	106
16 h. 30 à 17 h.	9,5	3,19	30,9	109
17 h. à 17 h. 30	10	3,72	37,9	115
17 h. 30 à 18 h.	6	3,97	24,3	114
18 h. à 18 h. 30	6	4,54	27,8	115
18 h. 30 à 19 h.	4	4,24	17,3	118

TABLEAU XXIV. — *Chlorétone.*

Chien n° 146. — Poids : 16 kilogr.

Horaire	Volume de la bile	Extrait sec à 100°	
		par gr.	par demi-heure
17 h. 30 à 18 h.	4,5	3,03	13,9
18 h. à 18 h. 30	3,5	2,84	10,1

A 18 h. 30, injection intraveineuse de 1 gr. de chlorétone.

18 h. 30 à 19 h.	5	2,73	13,9
19 h. à 19 h. 30	6	2,56	15,7
19 h. 30 à 20 h.	4	2,80	11,4
20 h. à 20 h. 30	4	2,85	11,6
20 h. 30 à 21 h.	3	3,28	10

TABLEAU XXV. — *Avertine*.

Chien n° 85. — Poids : 14 kilogr.

Horaire	Volume de la bile en centim. cubes	Extrait sec à 100°	
		par gr.	par demi-heure
16 h. à 16 h. 30	3,5	4,19	14,9
16 h. 30 à 17 h.	2,5	3,73	9,5

A 17 h., injection intraveineuse de 1 gr. 40 d'avertine en 100 cc.
de sérum glucosé à 5 %.

17 h. à 17 h. 30	11	3,21	36
17 h. 30 à 18 h.	9	2,12	19,5
18 h. à 18 h. 30	4	—	—

CONCLUSIONS

1) De cette étude sur les cholérétiques de la série grasse émergent trois substances actives : l'oléate de sodium, le chloralose et le monochloracétate de sodium. Ce sont les seuls corps qui méritent d'être vraiment soulignés à la fin de cette longue série d'expériences comportant l'essai d'une cinquantaine de produits très variés.

2) L'hélénine, dont nous avons montré l'action très remarquable, ne se rattache qu'indirectement à ce chapitre. Nous avons vu que son pouvoir cholérétique ne pouvait être imputé à la fonction alcool, mais au double noyau que contient sa formule et qui l'apparente ainsi aux corps de la série aromatique.

3) Si la série grasse est pauvre en cholérétiques dans les conditions expérimentales où les auteurs se sont placés, il faut bien se garder de conclure qu'elle est pauvre en cholagogues. L'huile d'olive, par exemple, ne modifie point la sécrétion biliaire lorsqu'on l'injecte dans les veines d'un chien à la dose de 1 ou 2 cmc. ; or, nous savons que par voie digestive, la même substance facilite l'évacuation des voies biliaires extra-hépatiques, et que la thérapeu-

tique de la lithiase ainsi que l'exploration radiologique de la vésicule par le tétraiode mettent chaque jour à contribution cette très intéressante propriété.

4) Il est enfin probable que l'action cholagogue et l'action cholérétique peuvent être intriquées et que le métabolisme intestinal peut vraisemblablement modifier certaines substances pour leur donner un pouvoir cholérétique.

C'est sans doute par ce mécanisme que l'huile d'olive agit sur la cholérèse à la faveur de l'acide oléique libéré au niveau de la muqueuse duodénale.

5) Il est enfin difficile d'expérimenter par voie veineuse certaines substances de la série grasse qui sont particulièrement nocives dans ces conditions pour le chien. Nous avons déjà fait cette remarque à propos des acides stéarique et palmitique ; nous nous gardons bien de conclure que ces corps ne sont pas cholérétiques ; il y aurait intérêt à les éprouver par voie digestive.

Vu : le Président,
CARNOT.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Blondel* — Bulletin de l'Académie de Médecine, 27 octobre 1925.
- Brauer*. — Zeit. Physiol. Chem., 40, 182, 1903.
- Brugsch et Horsters*. — Zeit. ges. exper. Med., t. 38, 1923.
- Zeit. ges. exper. Med., t. 43, 1924.
- Zeit. ges. exper. Med., t. 45-46, 1924.
- Chabrol, Benard, Gambillard*. — Société Médicale des Hôpitaux, 11 juillet 1924.
- Chabrol, Maximin, Porin*. — Recherches sur l'action cholagogue des différentes huiles injectées par voie veineuse (C. R. à la Société de Biologie, 16 mai 1929):
- Chabrol, Charonnat, Maximin, Porin et Piettre*. — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique des acides de la série aromatique (Presse Médicale, 29 mai 1930).
- Chabrol, Charronnat, Maximin et Weitz*. — L'action cholérétique des sels biliaires est-elle subordonnée à leur fonction alcool ? (C. R. à la Société de Biologie, novembre 1930).
- Action cholérétique des dérivés chlorés de l'acide acétique (C. R. à la Société de Biologie, 10 janvier 1931).
- Recherches expérimentales sur l'action cholérétique de quelques substances de la série grasse (Presse Médicale, 24 juin 1931).
- Action cholérétique du chloral et de ses dérivés (C. R. à la Société de Biologie, 12 janvier 1930).
- Chauffard et Dupré*. — Note sur le traitement de la lithiase biliaire par ingestion d'huile d'olive à haute dose (Société Médicale des Hôpitaux, 1888, n° 16).
- Chiray*. — L'huile d'olive « per os » en thérapeutique (Presse Médicale, 1^{er} novembre 1930).
- Dastre*. — Opération de la fistule biliaire (Arch. Physiol., 1890, p. 714).
- Dubois*. — Société de Biologie, p. 286, 1903.

- Doyon et Dufourt.* — Archives de Physiologie, 1897, p. 562.
- Dujardin et Beaumetz.* — Dictionnaire de Thérapeutique.
- Germain Sée.* — La Semaine Médicale, n° 10, 1897.
- Gilbert, Chabrol et Bénard.* — Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline (C. R. Société de Biologie, 15 janvier 1921).
- Loeper, Michaux et De Sèze.* — Epreuve du vin chez les hépatiques (Presse Médicale, 9 novembre 1929).
- Maximin.* — Les injections intraveineuses de sels biliaires en pathologie hépatique. Thèse Paris, 1929.
- Okada.* — Journal of Physiol., t. 15, p. 45, 1914-1915.
— Journal of Physiol., t. 16, p. 42, 1915-1916.
- Paschkis.* — Wien. Med. Jahrb., 1884.
- Petrowa.* — Journal of Experience Med., 7, 43, 1924.
- Pillion.* — L'huile d'olive en thérapeutique. Thèse Bordeaux, 1891.
- Pohl.* — Zeit. ges. exper. Med., t. 432, 1922.
- Prévost et Binet.* — Revue Médicale de la Suisse Romande, 1888.
- Ramond, Borcesco et Zizine.* — Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 28, 1925.
- Rohrig.* — Wien. Med. Jahr., 1873.
- Rosenberg.* — D. M. W., n° 12, 1926.
— Archiv. f. Physiol., t. 46.
- Rutherford.* — Transactions of the Royal Society of Edimbourg, 1880.
- Singer (de Vienne).* — « Oelkuren » Fortsch. der Thérap., 25 février 1930.
- Soto, Mario.* — Ensayos farmacodina micos sobre los estimulantes de la production de la bilis (coléréticos) (Prensa Médica Argentina, février 1928, n° 27).
- Steinmetzer.* — Recherches expérimentales sur les différents cholagogues (Wien Klin. Wochen., 9 décembre 1926).
- Stransky.* — Bioch. Zeit. 122, I, 1921.
— Bioch. Zeit. 133, 466, 1922.
— Bioch. Zeit. 143, 455, 1924-1925.
- Touartre.* — Archives roumaines de médecine et de chirurgie, septembre 1887.
- Virchow.* — Société de Médecine de Berlin, 1891.
- Wertheimer.* — De l'action des acides et du chloral sur la sécré-

tion biliaire (C. R. à la Société de Biologie, 1903 p. 286).

Willemín. — Bulletin de thérapeutique, 1891, t. 115.

Winogradow. — Archiv. f. Physiol., t. 205, fascicule 5.

— Zeit. f. d. ges. Exper. Med., 43, 1924.

— Archiv. expér. Path. und Pharm., t. 126, p. 17, 1927.

1583. — mp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 18, rue Racine. Paris. — 12-1931
